

## 궤양성 대장염에서 면역억제제 치료

연세대학교 의과대학 내과학교실, 소화기병연구소

김원호 · 박인혜 · 조재희 · 김태일

### Azathioprine and 6-Mercaptopurine in Ulcerative Colitis

Won Ho Kim, M.D., In Hye Park, M.D., Jae Hee Cho, M.D., Tae Il Kim, M.D.

Department of Internal Medicine, Institute of Gastroenterology  
Yonsei University College of Medicine

Most of patients with ulcerative colitis have intermittent chronic disease demonstrating recurrent flare-ups of bloody diarrhea and symptom-free periods. Sulfasalazine and mesalazine are the first-line medical therapy in patients with mild to moderate activity, as both of them are effective in inducing and maintenance of remission. However, significant proportion of patients needs stronger drugs such as corticosteroids. As corticosteroids are ineffective for the prevention of relapse and associated with frequent side-effects, immunosuppressors, 6-mercaptopurine (6-MP) and its prodrug azathioprine, have been used in selected patients.

After absorption azathioprine is rapidly converted to 6-MP non-enzymatically and 6-MP is either inactivated by thiopurine methyltransferase (TPMT) to 6-methylmercaptopurine or by xanthine oxidase to 6-thiouric acid, or it is activated via a multistep enzymatic pathway to the putative active metabolites, 6-thioguanine nucleotides (6-TGN). Clinical responsiveness and side effects are associated with TPMT genotype and phenotype, because the enzymatic activity of TPMT is genetically determined. Until now, significant proportion of patients with proper indication are not receiving immunosuppressors because of safety concern and delayed onset of action. Recently, however, gastroenterologists' acceptance for immunomodulators is increasing based on favorable results regarding efficacy and safety. The recent application of the study of variability in drug response due to genetic factors, termed pharmacogenetics, has provided a chance for tailored dosing in the individual patients. (**Intestinal Research 2003;1:5-18**)

**Key words:** Azathioprine, Crohn's disease, Immunosuppressors, Inflammatory bowel disease, Ulcerative colitis, 6-Mercaptopurine

#### 6-Mercaptopurine (6-MP)과 azathioprine (AZA)

6-Mercaptopurine (6-MP)과 azathioprine (AZA)은 purine 유사체로서 양자 모두 불활성의 전구약물 (pro-drug)이다. 이들 면역억제제 (immunosuppressant) 또는 면역조절제 (immunomodulator)는 생체 내에서 hypoxanthine-guanine

phosphoribosyl transferase (HGPRT) 효소의 기질에 대한 경쟁적 길항제로 작용하여 핵산 대사를 방해함으로써 세포증식과 면역을 억제하는 기능을 나타내므로 항대사제 (anti-metabolite)로 불리기도 한다.<sup>1</sup>

경구투여한 AZA의 흡수율은 16~50%, 생체이용률 (bioavailability)은 47% (27~83%) 정도이며,<sup>2</sup> 6-MP의 생체이용률은 5~37%로 개인차가 심하다.<sup>1,3</sup> 체내에 흡수된 이후 AZA는 glutathione 또는 다른 sulfhydryl 함유단백에 의하여 효소 비의존적인 과정에 의하여 빠른 속도로 6-MP로 변환된다. AZA의 88%가 6-MP로 변환되고 6-MP의 분자량은 152.2로 AZA 분자량인 277.3의 55%이므로 이들 약제를 처방할 때에는 AZA와 6-MP 요구량

• 연락처 : 김원호, 서울시 서대문구 신촌동 134 (120-752)  
연세대학교 의과대학 내과학교실  
Tel: 02) 361-5410, Fax: 02) 393-6884  
E-mail: kimwonho@yumc.yonsei.ac.kr

의 비율, 즉 변환지수 2.08을 고려하여야 한다(Fig. 1).<sup>4</sup> 그러나 6-MP의 흡수율은 보고에 따라 차이가 크며 용량에 따른 차이도 크므로 실제 두 약제간의 용량에 따른 효과를 수치로 비교하기는 어렵다. 혈장의 6-MP는 빠른 속도로 적혈구와 조직내로 흡수되므로 혈장내 반감기는 1~2시간 정도로 매우 짧으며,<sup>2</sup> xanthine oxidase (XO)에 의하여 빠른 속도로 대사되므로 약 16%만이 전 신순환계에서 이용이 가능하다.<sup>1</sup>

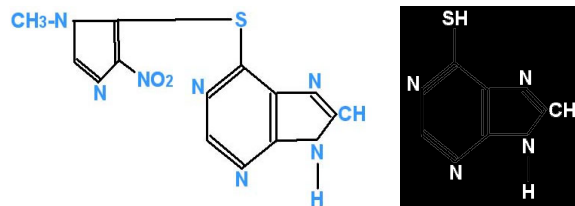


Fig. 1. Chemical structures of 6-mercaptopurine and azathioprine.

6-MP/AZA는 그 자체로는 효과가 없고 세포 내에서 대사되어야 활성 대사산물이 생성된다. 6-MP/AZA가 복잡한 과정을 거쳐 비활성 및 활성 대사산물로 생체 내에서 변환하는 과정에 thiopurine methyltransferase (TPMT), xanthine oxidase (XO) 및 hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transferase (HGPRT) 등 3가지의 중요한 효소가 경쟁적으로 작용한다. 중요한 이화 효소 (catabolizing enzyme)인 XO는 장상피세포와 간세포에는 풍부하지만 조혈조직에는 존재하지 않는다. 약물 첫번 통과(first pass)시의 XO에 의한 6-MP의 광범위한 이화작용은 경구로 투여된 6-MP/AZA의 생물학적 이용 효능 (bioavailability)을 상당히 감소시킨다.<sup>1</sup> 따라서 XO를 억제하는 allopurinol은 이들 약제의 생물학적 이용 효능을 상승시켜 골수기능 억제 위험도가 높아지게 하므로 병용치료시에는 용량 조절 등의 주의를 요한다.<sup>5</sup> 6-MP가 활성 대사산물인 6-TGN (thioguanine nucleotides)과 6-MMPR (6-methylmercaptopurine ribonucleotides)로 변환하는 이화과정은 HGPRT 레벨에 의존적이다.<sup>1</sup> HGPRT는 신속하게 6-TGN과 6-MMPR로 변하는 중간 대사산물인 6-TIMP (6-thiosine 5'-monophosphate) 생성에 필수적인데, HGPRT 결핍증이 Lesch-Nyhan 증후군을 초래한다는 사실은 매우 흥미롭다. 그러나 타고난 HGPRT의 차이가 AZA와 6-MP 등의 thiopurine에 대한 반응의 이질성에 어떻게 영향을 미치는지에 대해서는 알려져 있지 않다 (Fig. 2).

6-MP/AZA의 효능과 독성 측면에서 다양한 개인차는 대부분 TPMT 활성도의 타고난 차이에 기인한다.<sup>6,7</sup>

TPMT 활성도가 체염색체 우성으로 유전되는 TPMT 대립유전자 다형성(polymorphism)과 연관된다는 것이 밝

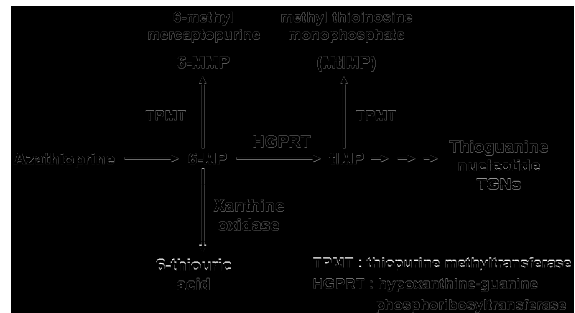


Fig. 2. Metabolism of 6-MP/AZA.

혀졌으며,<sup>8</sup> 여러 연구에 의하면 인구의 약 89%는 정상 또는 높은 TPMP 활성도를 보이는 반면, 11%는 중간 정도 그리고 300명당 한명 즉 0.3%는 매우 낮은 TPMP 활성도를 가진다(Fig. 3).<sup>8-16</sup> 그러나 일본인은 대부분 고속 메틸화(높은 효소 활성도)의 경향을 보이는 반면, 미국의 흑인은 TPMT 활성도가 중간 정도로 인종에 따른 TPMT 표현형의 차이도 보고되었다(Table 1).<sup>17-19</sup>

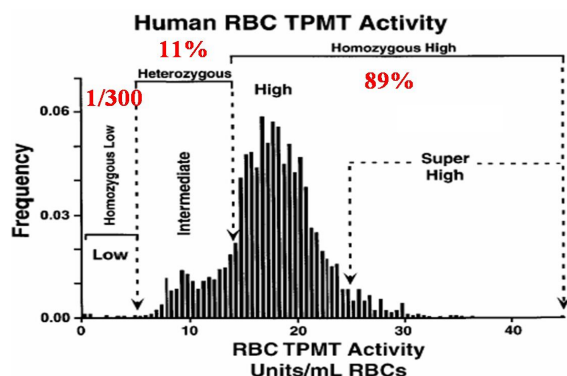
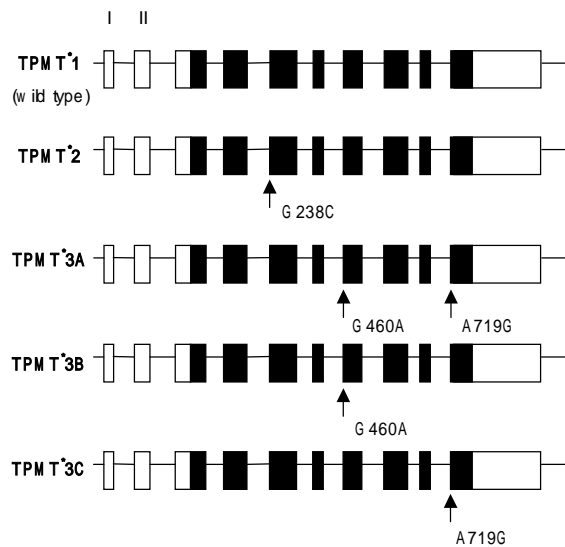


Fig. 3. Distribution of human TPMT activities according to genotype.

Table 1. Ethnic Differences in TPMT Polymorphisms

Ethnicity	No. of alleles	TPMT*2 (%)	TPMT*3A (%)	TPMT*3C (%)
England	398	0.5	4.5	0.3
France	382	0.5	5.7	0.8
American White	282	0.2	3.2	0.2
American Black	248	0.4	0.8	2.4
South west Asia	198	0	1	0
Kenya	202	0	0	5.4
Cananda	434	0	0	7.6
China	384	0	0	2.3
Japan	1044	0	0	1.6

염색체 6p22.3에 위치하며 약 34 kb 크기이고 10개의 exon을 갖는 TPMT 유전자 부위에서 적어도 9가지의 대립유전자 변이(allelic variants)가 알려져 있다.<sup>14</sup> 그중 흔한 변이는 460번 염기(G → A)와 719번 염기(A → G)의 치환 (transition)이며 각각 exon 7의 코돈 154번(Ala → Thr)과 exon 10의 코돈 240번(Tyr → Cys) 아미노산 치환을 초래한다.<sup>10</sup> 이들 두 염기 치환의 조합에 의하여 4가지의 대립유전자가 존재한다(Fig. 4). 가장 흔한 유형은 정상 또는 야생형인 TPMT\*1이고, 변이 대립유전자 중에서는 백인에서는 TPMT\*3A, 흑인과 황인에서는 TPMT\*3C가 가장 흔하다.<sup>9,10,19</sup>

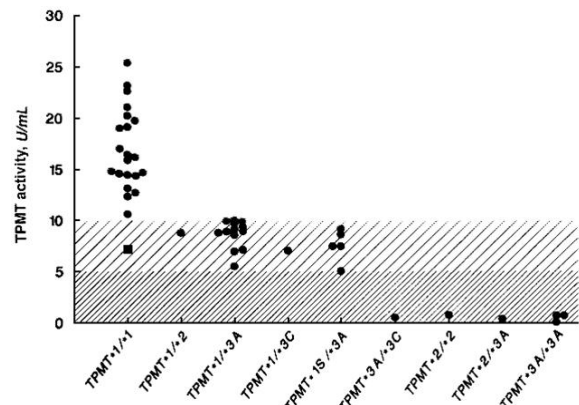


**Fig. 4.** Human TPMT polymorphisms. The figure shows schematically the wild-type allele for TPMT\*1 and five variant alleles for low enzyme activity. The location of single nucleotide polymorphisms in exons 7 and 10 that after encoded amino acids in the most common open reading frame (ORF). Exons are numbered and shown as rectangles, with black areas representing the ORF and white areas representing 3'-and 5'-untranslated regions.

TPMT 유전형과 실질적인 효소 활성도를 의미하는 표현형 사이에는 강한 상관관계가 있다. 즉, 야생형의 동형접합체(homozygote)인 경우 효소 활성도가 높고, 변이형의 동형접합체인 경우에는 매우 낮으며, 야생형과 변이형의 이형접합체(heterozygote)인 경우에는 중간 정도의 활성도를 가진다.<sup>10</sup> TPMT 유전형과 표현형 즉 활성도 사이의 상관관계는 95% 이상이지만<sup>11,20</sup> TPMT 활성도의 감소 정도는 변이 대립유전자의 종류에 따라 다르다고 알려져 있다. 즉, TPMT\*3A에서는 효소 활성도가 거의 없는 반면, TPMT\*3B와 TPMT\*3C는 각각 9배와

1.4배의 활성도 감소를 초래한다(Fig. 5, Table 2).<sup>10</sup>

앞서 언급한 바와 같이 TPMT는 6-MP의 대사과정에서 이화작용과 동화작용 양면에 관여한다. 조혈조직에는 XO가 없으므로 TPMT가 이화과정의 주된 경로로 작용한다. TPMT에 의하여 6-MP가 메틸화되면 불활성 대사산물인 6-MMP가 생성되는 반면 중간 대사산물인 6-TIMP가 메틸화되면 활성 대사산물인 6-MMPR이 생성된다. 6-MMPR도 주요 활성 대사산물인 6-TGN과 마찬가지로 purine 합성을 억제함으로써 어느 정도의 면역억제 효과를 가지지만 주로는 간 및 혈액학적 독성을 초래한다.<sup>21</sup> 비록 TPMT가 6-MMPR 생성 과정에도 직접적으로 작용하지만 TPMT 활성도와 6-MMPR 레벨과의 상관관계는 뚜렷하지 않다. 반면에 TIMP 대사과정에서는 TPMT가 다른 효소와 경쟁적으로 작용하기 때문에 TPMT 활성도와 6-TGN 레벨과는 역상관관계를 보인다.<sup>22</sup> 6-MP/AZA의 골수억제 및 면역억제 효과는 활성 대사산물인 6-TGN이 세포의 DNA에 끼어들어 DNA 절단과 림프구 증식억제를 초래하기 때문이다.<sup>23,24</sup> 요약하면 TPMT와 경쟁 효소 사이의 균형이 활성 대사산물인 6-TGN과 6-MMPR 생성 비율에 영향을 주어 궁극적으로는 효능과 안전성의 개인차를 나타내게 된다.



**Fig. 5.** Correlation between TPMT genotype and phenotype.

**Table 2.** TPMT Activities in Common TPMT Genotypes

TPMT allele	Codon 460	Codon 719	Catalytic activity
TPMT*1	G	A	Normal
TPMT*3A	G → A	A → G	Complete loss
TPMT*3B	G → A	A	9fold reduction
TPMT*3C	G	A → G	1.4fold reduction

6-MP/AZA와 연관된 부작용은 알리지 반응과 비알리지 반응으로 구분할 수 있다. 알리지 반응의 특이성(idiosyncrasy) 때문에 TPMT 유전형 결정이나 대사산물

의 측정으로 약제 내성을 예측하는 것이 불가능한 반면에 비알리지 반응의 가장 흔한 부작용인 골수기능 억제제는 TPMT 유전형 및 활성도나 활성 대사산물인 6-TGN 농도를 측정함으로써 어느 정도 예측할 수 있다. 6-TGN의 골수기능 억제작용으로 인하여 6-TGN 농도와 말초혈액 백혈구수는 역상관관계를 보이며,<sup>22,25</sup> TPMT 활성도가 결핍된 환자에서는 표준 용량의 6-MP 또는 AZA를 사용하더라도 6-TGN이 높은 농도로 축적되어 골수기능 억제의 위험도가 높게 된다.<sup>6</sup>

### 염증성장질환에서 6-MP/AZA의 효능과 부작용

#### 1. 크론병

궤양성 대장염에서 6-MP 대사산물의 사용은 1962년 Robert Bean에 의하여 처음 시도되었으며,<sup>26</sup> 크론병에서 6-MP의 효능은 Present 등의 대조연구를 통하여 증명되었다.<sup>27</sup> 이 연구에서 하루 1.5 mg/kg의 6-MP를 1년간 사용한 환자군의 반응율은 67%로서 대조군의 8%에 비하여 유의하게 높다는 효능뿐만 아니라 스테로이드 사용량의 절감(75% vs. 37%)과 누공에 대한 치료효과(31% vs. 6%) 등의 추가적인 이점도 밝혀졌다. 반응이 나타나기까지의 평균기간은 3.1개월이었으며, 반응을 보인 환자의 81%는 4개월 이내에 반응이 시작되어, 6-MP 투여 이후 효과가 나타나기까지 상당한 기간이 필요함을 시사하였다.

그후 여러 연구에서 일관된 결과를 보이지 않아 이들 약제의 효능에 대한 논란이 계속되었으나, 6-MP/AZA와 위약을 비교한 대조연구 8편을 메타분석한 Cochrane 리뷰에서 6-MP/AZA가 활동성 크론병에서 유효함이 증명되어 이러한 논란은 종식되었다(Fig. 6, Fig. 7, Table 3).<sup>28</sup> 이 리뷰에 포함된 8편의 연구에서 대상환자 총 425명 중 209명은 6-MP/AZA를 투여 받았고 나머지 216명은 위약군이였다. 전체적인 반응율은 6-MP/AZA 치료군과 위약군에서 각각 54% (CI 47~61%)와 33% (CI 27~40%)로 유의한 차이를 보였으며, odds ratio는 2.43 (1.62~3.64) 이었고, NNT (number needed to treat)는 5로서 1명의 환자에서 반응을 보이기 위하여 5명을 치료하여야 한다는 결과였다(Fig. 6, Table 3). 이 리뷰에 포함된 연구 중 부정적인 결과를 보인 몇 편은 대상환자수가 적거나 너무

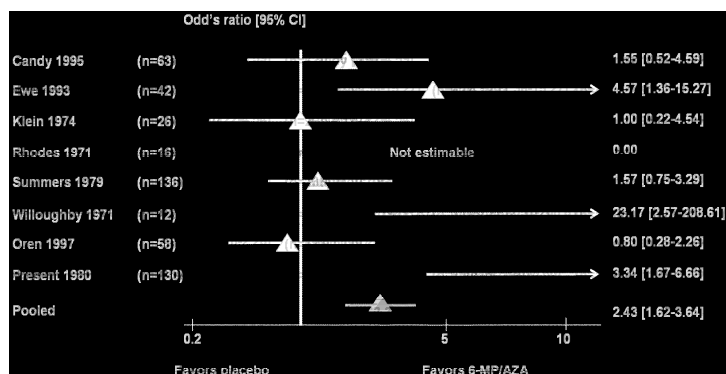


Fig. 6. Odds ratio of response in randomized controlled studies of 6-MP/AZA for active Crohn's disease.

짧은 기간 동안의 결과를 분석하였기 때문이다. 또한 17주를 기준으로 치료기간을 나누어 반응율을 비교하였을 때 17주 미만 치료군에서는 odds ratio가 1.56 (CI 0.52~4.69), NNT가 18인데 반하여 17주 이상 치료한 군에서는 odds ratio가 2.51 (CI 1.63~3.88), NNT가 4로 큰 차이를 보여 치료기간이 길수록 효능이 높아짐을 알 수 있다. 한편 Pearson 등의 메타분석에 의하여 6-MP/AZA 누적사용량과 반응율 사이의 유의한 상관관계가 증명되었다.<sup>29</sup>

Table 3. Efficacy of 6-MP/AZA in Crohn's disease

	Remission induction	Remission maintenance
<b>Efficacy</b>		
Response rate	54% vs. 33%	67% vs. 52%
Odds ratio	2.43 (1.62~3.64)	2.16 (1.35~3.47)
NTT	5	7
<b>Steroid reduction</b>		
Reduction rate	65% vs. 36%	87% vs. 53%
Odds ratio	3.86 (2.14~6.96)	5.22 (1.06~25.68)
NTT	3	3
<b>Side effects</b>		
Incidence	9.3% vs. 2.3%	5.8% vs. 1.3%
Odds ratio	3.01 (1.30~6.96)	4.36 (1.63~11.67)
NTH	14	19

스테로이드 절감효과는 5편의 연구를 메타분석하였는데 6-MP/AZA 치료군에서는 스테로이드 용량의 감소가 가능하였던 경우가 65% (76/117, CI 56~74%)인 반면 위약군에서는 36% (39/109, CI 27~45%)로 유의한 차이를 보였으며 odds ratio는 3.86 (2.14~6.96), NNT는 3로서 스테로이드 절감효과가 우수하였다. 부작용으로 인한 탈락율은 6-MP/AZA 치료군에서 9.3% (20/214, CI 5.8~14.1%)로 위약군의 2.3% (5/215, CI 0.1~5.3%)보다 유

의하게 높았으며, odds ratio는 3.01 (1.30~6.96), NNH (number needed to harm)는 14로서 14명을 치료하면 1명에서 부작용으로 인하여 투약을 계속하기 어렵게 됨을 보여주었다. 누공에 대한 효능은 4편의 연구를 메타분석하였는데 6-MP/AZA 치료군에서의 반응율은 55% (6/11)로 위약군의 29% (2/7)보다 높은 경향을 보였으며 odds ratio는 4.58 (CI 0.49~42.82)로 높았으나 대상환자의 수가 적어 통계적 유의성은 검정되지 않았다. NNT는 4로서 1명에서의 누공 치유를 위해 4명이 치료받아야 함을 보여주었다.

관해유지에 대한 효능을 분석한 Cochrane 리뷰의 결과도 활동성 질환에서의 결과와 유사하다. 총 5편의 대조연구를 분석하였는데 대상환자 319명 중 136명은 6-MP/AZA를 투여 받았고 나머지 183명은 위약군이였다. 전체적인 반응율, 즉 관해유지율은 6-MP/AZA 치료군과 위약군에서 각각 67% (CI 59~75%)와 52% (CI 45~60%)로 유의한 차이를 보였으며, odds ratio는 2.16 (CI 1.35~3.47), NNT는 7이었다. 사용한 AZA 용량이 1.0 mg/kg/d, 2.0 mg/kg/d, 2.5 mg/kg/d로 높아짐에 따라 odds ratio도 각각 1.20 (CI 0.60~2.41), 3.17 (CI 1.33~7.59), 4.13 (CI 1.59~10.71)로 유의하게 높아져 충분한 용량의 사용이 필수적임을 보여주었다. 스테로이드 절감율은 치료군과 위약군에서 각각 87% (13/15, CI 60~98%) 및 53% (8/15, CI 27~79%)였으며 odds ratio는 5.22 (CI 1.06~25.68), NNT는 3이었다. 부작용으로 인한 탈락율은 치료군과 위약군에서 각각 5.8%와 1.3%로 유의한 차이를 보였고 odds ratio는 4.36 (1.63~11.67), NNH는 19였다(Fig. 7, Table 3).<sup>30</sup>

6-MP/AZA에 대한 치료반응을 예견할 수 있는 인자에 대한 분석에서 앞서 언급한 바와 같이 활동성 질환에서

는 17주 이상의 치료기간과 누적사용량이,<sup>29</sup> 그리고 관해유지에 있어서는 용량의 유의성이 증명된 반면 병합 치료, 질병의 이환기간, 병변의 부위 및 범위 그리고 장외증상 동반 여부 등은 반응을 예견하는 지표가 되지 못함이 알려졌다.<sup>28,30</sup>

## 2. 궤양성 대장염

크론병에서 6-MP/AZA의 효능에 대한 논란은 종식되었으나 궤양성 대장염에서의 효능은 아직까지 정립되었다고 할 수 없다. 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA와 위약을 비교한 대조연구는 5편이 발표되었는데,<sup>31-35</sup> 총 대상환자는 253명이었고 모두 AZA를 사용하였으며 용량의 범위는 1.4 mg/kg/d~2.5 mg/kg/d로서 결론적으로 보면 관해유지와 스테로이드 절감효과에 대해서는 유효하였으나 스테로이드 치료에 실패한 만성지속형 환자에서의 효과는 불명확하였다. 초기 대조연구의 결과는 비교적 실망스러웠으나,<sup>31,32,34</sup> Jewell과 Truelove는 초발한 환자에서는 효과가 없지만 재연한 환자에서는 유효함을 시사하였고,<sup>31</sup> Rosenberg 등은 스테로이드 절감효과를 보고하였으며,<sup>32</sup> Caprilli 등은 AZA의 효과가 sulfasalazine에 뒤지지 않음을 보고하였다.<sup>33</sup> 현재까지 보고된 연구 중 가장 좋은 결과를 보인 영국 노팅검대학 중심의 다기관연구에 의하면, 관해상태이거나 스테로이드 의존적인 79명의 궤양성 대장염 환자에서 6개월 이상 AZA를 사용하여 스테로이드를 중단할 수 있었던 환자는 67명(85%)이었는데 이들을 AZA를 계속 사용하는 군(33명)과 위약군(34명)으로 구분하였을 때 1년 재연율이 각각 36%와 59%였으며 6개월 이상 관해를 유지한 환자 중에서의 1년 재연율은 각각 31%와 61%로 유의한 차이를 보였다.<sup>35</sup>

궤양성 대장염에서 6-MP/AZA의 효능에 대한 개방적 연구보고를 종합하면 반응율은 58~89%이고 12개월 관해유지율은 64~75% 정도이다. Lobo 등은 스테로이드 저항성인 궤양성 대장염 환자 28명 중 13명(46%)에서 AZA 투여 후 관해가 유도되었고, 스테로이드 의존성인 환자 19명 중 12명(63%)에서 스테로이드 중단이 가능하다고 하였으며,<sup>36</sup> 코넬대학의 Adler와 Korelitz는 4개월 이상 6-MP를 사용한 궤양성 대장염 환자 81명에서 평균 10주째의 반응율은 63%, 스테로이드 중단율은 48%로서 관해유도 효과뿐만 아니라 스테로이드 절감효과

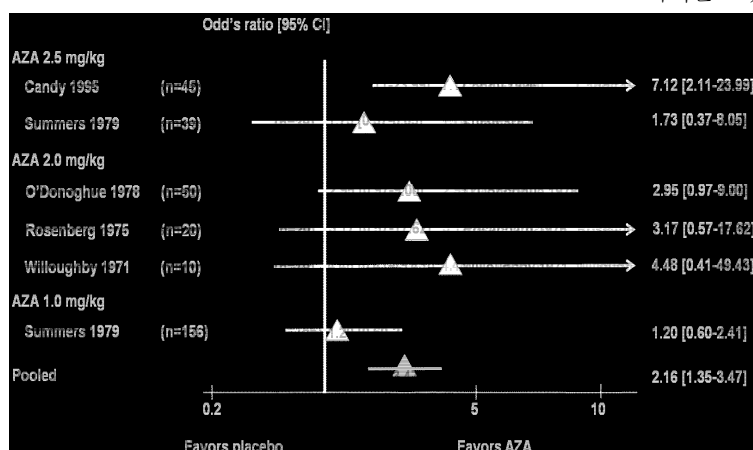


Fig. 7. Odds ratio of response in randomized controlled studies of 6-MP/AZA for maintenance in Crohn's disease.

도 유의함을 보고하였다.<sup>37</sup> 그들은 또한 반응을 보인 환자 중에서 여러 이유로 인하여 6-MP를 중단한 29명을 추적한 결과 28명에서 평균 21개월 후에 재발하였음을 관찰하고 6-MP의 우수한 관해유지 효과를 시사하였다. 염증성장질환에서 6-MP 사용 경험이 풍부한 Mount Sinai 병원에서는 105명의 궤양성 대장염을 대상으로 6-MP를 투여한 결과 관해유도율은 65%, 반응율은 89%에 이르는 고무적인 결과를 보고하였다.<sup>38</sup>

유럽의 경우 이탈리아에서는 스테로이드 저항성 및 의존성 궤양성 대장염에서 AZA를 사용한 이후 1년, 2년 및 3년째의 관해율은 각각 64% (36/53), 66% (23/35) 및 69% (18/26)에 이른다고 하였으며,<sup>39</sup> 그리스 아테네의 Mantzaris 등은 스테로이드 저항성 중증 궤양성 대장염 환자 40명에게 경구 AZA를 투여하여 12주에 60%의 환자에서 관해를 유도할 수 있었는데 평균 반응 기간은 8주로서 기존에 알려진 것보다 반응기간이 짧다고 하였다.<sup>40</sup> 최근 발표된 Saint. Mark 병원의 경험에 의하면 비만곡부 이하를 침범한 원위부 궤양성 대장염에서 면역억제제를 사용한 비율은 22.8% (52/228)로서 52명의 환자에서 58차례에 걸쳐 AZA를 사용하였는데 그 중 유효한 경우가 43%, 실패한 경우가 16%, 부작용이나 불관용으로 인하여 중단한 경우가 34%였다.<sup>41</sup>

크론병과 궤양성 대장염에서 AZA의 효능을 비교한 Oxford 대학의 자료에 따르면, AZA를 사용한 622명의 염증성장질환 환자 중 계획된 치료기간인 적어도 6개월간 치료의 지속이 가능하였던 경우가 424명이었는데 그중 크론병 환자의 64% (122/192), 궤양성 대장염 환자의 87% (202/232)에서 관해유도가 가능하였다. 총 622명 중 203예에서는 미리 정해진 계획에 따라 투약을 중단하였다. 그외 투약중단의 원인은 부작용 152명, 치료 효과가 충분하지 않은 경우 46명, 수술 68명, 환자가 부작용을 우려하여 중단하기를 원한 경우 41명, 임신과 연관된 경우 7명 등이었다.<sup>42</sup> AZA를 사용한 환자군 전체에서 불 때의 관해유도율은 크론병과 궤양성 대장염에서 각각 45%와 58%였으며, 관해가 유도된 324명 중 치료기간 동안 관해유지율은 크론병과 궤양성 대장염에서 각각 75% (91/122)와 79% (159/202)였다. 궤양성 대장염과 크론병에서 6-MP/AZA의 효능을 비교한 프랑스의 연구에 따르면 스테로이드 의존성 또는 저항성을 보이는 궤양성 대장염에서 AZA의 효능은 크론병에서의 효과보다 못하지 않았다.<sup>43</sup> 이 연구에서 대상은 궤양성 대장염 환자 30명과 크론병 환자 38명이었는데 부작용으로 인한 조기 탈락율은 각각 26.7% (8/30), 21.1% (8/38)이었고 6개월 이상 AZA를 사용한 환자에서 임상적 관해율은 각각 77%와 70%로 두 질환 사이에 큰 차이가 없었으며 스테로이드 중단율은 궤양성 대장염에서 59%로 크론병의

30% 보다 높았다( $p<0.05$ ). 이상의 연구 결과를 종합하여 볼 때, AZA에 의한 관해유도 및 유지에 대한 효과는 궤양성 대장염에서 크론병에 비하여 못하지 않으므로 크론병과 마찬가지로 궤양성 대장염에서도 효능에 대한 확신 때문에 6-MP/AZA의 사용을 주저하지 않아도 된다는 사실을 알 수 있다(Table 4). 한편 6-MP/AZA는 궤양성 대장염에 수반되는 관절염 등의 장외증상에도 유효하다고 기대된다.<sup>37</sup>

**Table 4.** Comparison of Efficacy of AZA between Ulcerative Colitis and Crohn's Disease

	Crohn's disease		Ulcerative colitis	
	n	%	n	%
AZA use	272		346	
AZA use (>6 M)	192	71	232	67
Remission induction		122		202
ITT (intention to treat)		45		58
PP (per protocol)	6	4		87
Remission maintenance (>6 M)	91	75	159	79
Final efficacy		33		46

Kader 등은 스테로이드에 의존적이거나 저항성을 보이는 중등도 활성도의 궤양성 대장염 환자(평균 14세) 20명에게 6-MP/AZA를 투여한 결과 75%에서 스테로이드를 중단할 수 있었는데,<sup>44</sup> 이는 중증 궤양성 대장염 환자 9명 중 6명(67%)에서 평균 3개월째에 호전되었다는 Verhave 등의 보고와 유사한 결과로서<sup>45</sup> 소아에서의 효능도 성인의 결과와 크게 다르지 않음을 보여준다.

### 3. 부작용

6-MP/AZA와 연관된 부작용은 알리지 반응과 비알리지 반응으로 구분할 수 있다. 용량과 독립적으로 발생하는 알리지 반응은 사용을 시작하고 나서 1~4주 이내에 나타나고 재투여할 경우 훨씬 심하고 빠른 시간에 부작용이 나타나므로 대부분의 경우 약제를 계속 사용하지 못하게 된다. 가장 흔한 알리지 반응은 체장염, 발열, 관절통, 피부발진, 복통, 설사, 간염 등이다. 알리지 반응의 특이성(idiosyncrasy) 때문에 심각한 부작용을 미리 예측하는 것이 불가능하다. 반면에 비알리지 반응은 주로 용량의존적이므로 용량을 감소하거나 사용을 중지하면 부작용이 소실된다. 또한 비교적 늦게 반응이 나타나서 때로는 수개월 또는 수년간 사용하고 있는 도중에 부작용이 발생하기도 한다. 이중 백혈구감소증, 혈소판감소증 등 골수기능 억제와 이로 인한 감염이 용량을 제한하는 가장 흔한 원인이며, 그 외에 악성종양과

간염의 일부가 포함된다. 대부분의 비알러지 반응은 활성 대사산물인 6-TGN 농도와 연관되며 6-MP/AZA 대사과정에 작용하는 효소의 하나인 TPMT (thiopurine methyltransferase) 활성도와 역상관관계를 보인다.

6-MP/AZA에 의한 부작용의 빈도는 10~39%로 보고되고 있지만 심각한 부작용은 흔하지 않다. 염증성장질환에서 6-MP를 가장 먼저 사용하기 시작한 Mount Sinai 병원의 경험에 의하면 총 396명(120 UC, 276 CD) 중 부작용의 빈도는 15% 정도이다. 그중 채장염이 3.3%, 골수기능 억제가 2%, 알러지 반응이 2%, 간염이 0.3%를 차지하며, 감염과 악성종양은 각각 7.4%와 3%에 달하지만 6-MP/AZA를 사용하지 않는 경우의 빈도와 큰 차이가 없는 수치이다.<sup>46</sup> 27년에 걸쳐 739명(284 UC, 422 CD)을 대상으로 AZA 2 mg/kg/d의 용량을 투여한 Saint Mark 병원에서의 경험에 의하면 골수기능 억제가 5%에서 관찰되었으나 거의 대부분은 문제를 일으키지 않고 용량을 감소하거나 중단하면 정상화되었다.<sup>47</sup> 심한 감염은 3예에서 병발되었는데 그중 2예는 패혈증으로 사망하였다. Fraser 등은 John Radcliffe 병원에서 1968년부터 1999년까지 진료한 2205명의 염증성장질환 환자 중 AZA를 사용한 621명(351 UC, 270 CD)의 자료를 분석한 결과 부작용으로 인하여 투약을 중단한 경우가 152명인데, 이중 구역과 구토가 68명으로 가장 흔한 원인이었으며, 백혈구감소증 21명, 간기능 이상소견 17명, 심한 복통 6명 등의 순이라고 하였다.<sup>48</sup> 실제 백혈구감소증은 29명(4.3%)에서 나타났는데 3개월 이내에 나타난 경우가 5명, 3~6개월이 7명, 6~12개월이 3명, 12~24개월이 8명, 그리고 24개월 이후에 나타난 경우도 8명이나 된다고 하였다.<sup>48</sup> 백혈구감소증 29예 중 4명에서는 경과관찰만으로 다른 4명에서는 용량 감소로 호전되었으며, 21명에서 투약 중단이 필요하였다. 그중 심한 백혈구감소증은 단지 2명에서 발생하였으며, 면역억제제 사용도중에 발생한 패혈증 9예 중 중성구감소증과 연관된 경우는 4예라고 하였다. 한편 심한 복통이 있었던 6명 중 아밀라제 상승이 동반된 경우는 2예에 불과하다고 하였다.

특히 문제가 되는 백혈구감소증의 빈도는 국외연구에서는 최대 11~20%에 이른다는 보고도 있지만<sup>38,49,50</sup> 연구자에 따라 백혈구감소증의 정의가 다양하므로 일률적으로 해석하기는 어렵다. 백혈구수  $3,000/\text{mm}^3$  이하를 백혈구감소증으로 정의하였을 때의 빈도는 2~5% 정도이다.<sup>46-48</sup> 그러나 우리나라에서는 백혈구감소증의 빈도가 외국에 비하여 훨씬 높다. 서울아산병원의 경험에 의하면 AZA를 사용한 염증성장질환 환자 110명 중 전체적인 부작용의 빈도는 41.8%였는데 구역질과 구토가 20%, 백혈구감소증이 19%로 가장 흔하였다.<sup>51</sup> 세브란스

병원에서 6-MP/AZA를 사용한 염증성장질환 환자 48명 중에서 백혈구감소증( $<3,000 \text{ mm}^3$ )의 빈도도 31% (15/48)로 매우 높았는데 6-MP/AZA 사용 후 백혈구감소증이 나타나기까지의 기간은 평균 13주(4~167주)였다.<sup>52</sup>

림프종을 포함한 악성종양에 대한 우려도 6-MP/AZA 사용을 기피하게 하는 원인의 하나이다. 그러나 Connell 등은 AZA 사용 후 평균 9년간 추적한 755명의 염증성장질환 환자에서 31예의 악성종양이 발생하였는데 이는 예상치인 24.3예에 비하여 1.27배 높지만 통계적 유의성은 없다고 하였다.<sup>53</sup> 림프종은 한예도 없었으며 대장암의 빈도가 대조군에 비하여 높으나 이는 AZA와는 무관하며 궤양성 대장염과 연관된 것이라고 결론지었다. 류마티스성 관절염에서는 6-MP/AZA가 림프종의 위험도를 높인다고 알려져 있는 반면,<sup>54</sup> 염증성장질환에서도 위험도를 높이는지에 대해서는 확실하게 알려져 있지 않다.<sup>55-58</sup> 결론적으로 보면 염증성장질환에서 6-MP/AZA의 유용성이 림프종의 위험성을 크게 상회한다는 것이 전문가의 견해이다.<sup>59</sup>

실제 임상에서 6-MP/AZA 사용과 연관되어 흔히 문제가 되는 것은 부작용보다는 다른 이유로 인한 조기 약제 중단인데 조기 중단율은 최고 42%에 달한다.<sup>49</sup> 조기 중단의 가장 흔한 원인인 구역질과 구토는 용량과 독립적으로 발생하며 용량감소로 투약을 지속할 수 있는 환자는 일부에 국한된다.<sup>48</sup> 그러나 적은 용량으로 시작하여 서서히 증량하고 식사와 함께 복용하면 많은 경우에 소화기 부작용을 피할 수 있다.<sup>60</sup>

궤양성 대장염에서 내과적 치료가 실패하거나 감시 검사(surveillance)에서 이형성이 발견되면 수술하게 되는데 최근에는 전대장절제술(proctocolectomy)과 회장주머니성형술(proctocolectomy with ileal pouch-anal anastomosis; IPAA)이 표준적인 술식으로 인정되고 있다. IPAA에 따른 합병증은 19~58%에서 발생하는데 외과의사의 경험이 많을수록 빈도가 낮아진다.<sup>61-63</sup> 흔한 조기합병증으로는 골반 감염, 문합부 누출, 창상 감염 및 기타 감염과 소장폐색 등이 있으며, 후기합병증으로는 소장 폐색, 문합부 누출, 골반 감염, 문합부 누공 또는 협착, 그리고 주머니염(pouchitis) 및 주머니 기능부전(pouch dysfunction) 등을 들 수 있다.<sup>62,64</sup> 6-MP/AZA 사용도중에 수술이 필요하게 되면 특히 감염과 문합부 누출 등의 합병증의 빈도가 높을 것이라는 우려 때문에 수술을 지연시키는 경우가 있다.<sup>65</sup> 그러나 Mayo clinic의 경험에 의하면 수술 후 30일 이내에 나타나는 조기합병증과 6개월 이내의 후기 합병증의 빈도는 면역억제제를 사용한 환자에서 사용하지 않은 환자에 비해 높지 않다. 즉, 면역억제제를 사용한 환자와 사용하지 않은 환자에서 수술 후 30일 이내의 조기합병증 빈도는 각각

32% (49/151)와 32% (49/151)이며 6개월 이내의 후기합병증 빈도는 각각 43% (20/46)와 49% (72/148)로 차이가 없었다. 다만 40 mg 이상 고용량의 스테로이드를 사용한 환자에서 합병증의 빈도가 다소 높았지만 이들은 궤양성 대장염의 중증도가 매우 높은 환자였다.<sup>64</sup> 따라서 6-MP/AZA를 사용하는 환자에서 수술이 필요한 경우 이들 약제에 의한 합병증을 우려하여 수술을 지연할 필요는 없다.

## 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA의 사용 추세와 사용 방법

### 1. 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA 사용율

크론병과 함께 궤양성 대장염에서도 예측 불가능한 임상경과와 잦은 재연으로 인하여 강력한 약제를 종종 필요로 하게 된다.<sup>66-69</sup> 스테로이드는 관해유도를 위한 치료에서 아직까지 가장 효과적인 약제로 인식되고 있지만 부작용이 문제이다.<sup>70,71</sup> 크론병 환자의 약 반수는 1년간의 치료과정에서 스테로이드 치료를 받게 되며 그 중 절반은 스테로이드에 의존성 또는 저항성을 보이게 되므로 면역억제제 치료의 대상이 된다.<sup>66,68,71-73</sup> 궤양성 대장염의 경과와 약제 사용율에 대해서는 크론병에 비하여 잘 알려져 있지 않으나 환자의 7~15%는 만성활동성의 경과 또는 스테로이드 의존성을 나타낸다.<sup>39,74</sup> 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서의 경험에 의하면 1년 이상 정기적으로 추적이 가능하였던 129명에서 성공적으로 관해가 유도된 이후 1년, 2년 및 5년 재연율은 각각 56.1%, 77.3% 및 89.1%였고 환자의 반수가 악화되는 50% 재연기간은 11개월로 많은 수의 궤양성 대장염 환자가 관해를 유지하지 못함을 알 수 있다(Fig. 8). 한

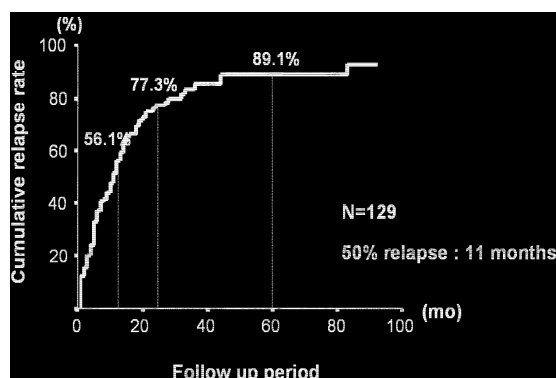


Fig. 8. Cumulative relapse rate in ulcerative colitis.

편 연세대학교 의과대학 세브란스병원에서 처음 진단된 197예의 궤양성 대장염에서 스테로이드 누적사용율은 1년과 2년 및 5년에 각각 19.4%, 22.4% 및 33.0%였고 면역억제제 사용율은 각각 0.5%, 2.3% 및 7.6%로서 크론병 환자 72명에서 1년과 2년 및 5년째의 스테로이드 사용율은 48.6%, 50.0%, 및 69.8%와 면역억제제 사용율은 1.4%, 5.6% 및 30.2%에 비해서는 낮으나 상당수의 환자에서 부작용의 위험도가 높은 약제의 사용이 불가피하였다(Fig. 9).<sup>68,75</sup>

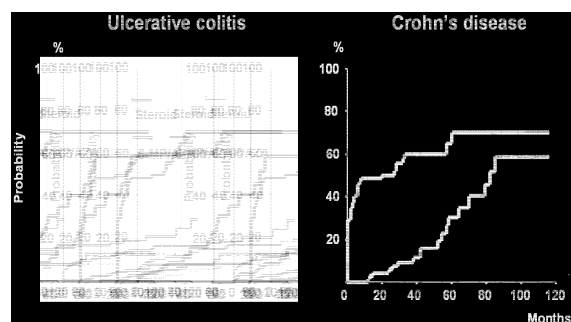


Fig. 9. Cumulative probability of medication use in UC and CD.

### 2. 염증성장질환 특히 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA 사용이 제한적이었던 이유와 최근의 사용 추세

6-MP/AZA가 널리 사용되지 않았던 이유는 효능에 대한 구체적인 자료가 많지 않고, 부작용에 대한 막연한 불안감이 크며, 투약을 시작한 이후 효과가 나타나기까지 상당한 기간을 요할 뿐만 아니라, 크론병과는 달리 궤양성 대장염에서는 대장암의 발생빈도가 높아질지 모른다는 우려가 있고 또한 내과적 치료에 실패한 경우 외과적인 수술로 대장의 염증을 완치시킬 수 있는 가능성이 남아 있기 때문이다.<sup>60,76</sup>

실제로 염증성장질환에서 6-MP/AZA를 사용하는 환자의 비율에 대한 정확한 자료는 없으나 미국에서는 약 5%, 캐나다에서는 약 7%로 추산되고 있다.<sup>77,78</sup> 물론 중증 환자의 비율이 높은 3차 의료기관에서의 사용율이 높아서 28%에 이른다는 보고도 있다.<sup>42</sup> 국내에서도 6-MP/AZA 사용비율에 대한 자료는 없으나 서울아산병원의 경우 크론병 환자 중에서 6-MP/AZA의 사용비율은 37.5% (110/293)에 달한다고 하며, 세브란스병원의 경험에 의하면 크론병과 궤양성 대장염에서 5년 누적사용율은 각각 30.2%와 7.6%이다.<sup>75</sup>

북미 소아소화기영양학회 회원을 대상으로 염증성장질환에서 6-MP/AZA에 대한 인식과 사용경험을 1990년



과 2000년 두 차례에 걸쳐 설문조사한 연구에 의하면 이들 약제가 점차 보편화되고 있음을 알 수 있다.<sup>79</sup> 즉 10년 사이에 크론병에서의 사용 경험은 80%에서 99%로 그리고 궤양성 대장염에서는 44%에서 93%로 높아졌으며, 질환별로 볼 때에도 거의 모든 적응증에 대한 사용율이 1990년에 비하여 2000년에 유의하게 높아졌다(Fig. 10). 소아의 염증성장질환에서 면역억제제가 유효하다고 인정하는 응답자의 비율도 1990년에는 73%였으나 2000년에는 93%로 높아진 반면 부작용에 대하여 우려하는 응답자의 비율은 오히려 낮아졌다(Fig. 11).

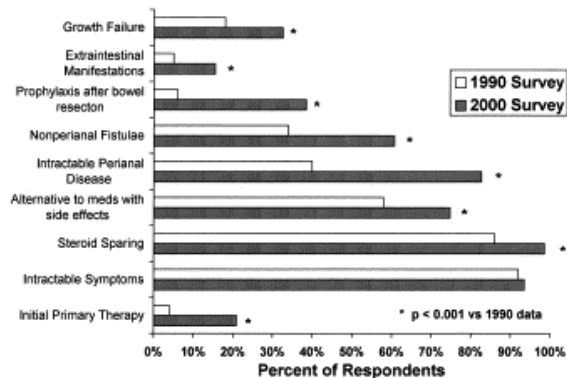


Fig. 10. Percentages of responders using immuno-modulatory agents for specific indications.

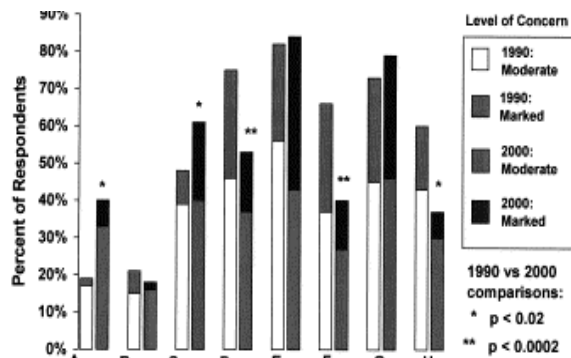


Fig. 11. Physicians concern regarding immuno-modulatory therapy

A=allergy; B=growth suppression; C=acute toxicity; D=malignancy; E=bone marrow suppression; F=teratogenicity; G=immune suppression; H=infertility

### 3. 실제 사용방법

스테로이드 절감효과, 장기간의 관해유지 및 조직손상과 염증의 호전이 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA를 사용할 때 예상되는 임상적 목표이며, 궤양성 대장염에서

6-MP/AZA의 적응증은 1) 적어도 6개월 이상 계속하여 스테로이드를 사용하게 되거나 적어도 2회 이상 시도하여도 스테로이드를 중단하지 못하는 스테로이드 의존성, 2) 5-ASA계의 항염증약물이나 스테로이드를 사용하여도 증상이 지속되는 만성 지속성 경과 또는 스테로이드 내약성(refractory), 3) 5-ASA계의 항염증약물이나 스테로이드에 대한 순응도가 낮거나 부작용으로 인하여 사용할 수 없으면서 증상이 지속되는 경우 및 4) cyclosporine A (CsA)로 유도한 관해를 유지하고자 하는 경우 등을 들 수 있다.<sup>41</sup>

6-MP와 AZA의 심각한 부작용과는 별개로 최대 28%에서는 초기에 구역질, 구토 및 근육통 등으로 인한 약제 불관용(intolerance)이 문제가 되며 이중 상당수는 치료를 계속하지 못하게 된다.<sup>48</sup> 이론적으로 6-MP와 AZA 사이에 약리학적 작용기전의 차이는 없지만 이러한 불관용은 AZA를 사용하는 환자에서 6-MP보다 흔하며, AZA 치료에 실패한 염증성장질환 환자의 약 2/3에서 6-MP로 변경하여 치료를 계속할 수 있었다는 최근 보고가 있다.<sup>80-83</sup> 반대로 6-MP에 비하여 AZA의 효능이 우수하다는 보고도 있으므로 AZA 그 자체 또는 다른 대사경로를 통한 대사산물에 의한 별개의 효과도 생각해 볼 수 있다.<sup>84</sup> 일반적으로 미국에서는 6-MP를 그리고 유럽에서는 AZA를 선호하는 경향이 있다. 6-MP 치료에 실패한 환자에서 체내에서 6-TGN으로 바로 변환되는 6-TG를 직접 투여하는 치료는 빠른 시일 내에 효과를 얻을 수 있다는 장점이 있으나 적절한 용량과 장기적 안전성에 대한 자료가 충분하지 않으며 림프종 위험도가 우려되기 때문에 현재상태에서 6-TG의 사용을 보편적으로 권하기는 어렵다.<sup>85,86</sup>

실제 임상에서 6-MP는 하루 1~1.5 mg/kg, AZA는 2~2.5 mg/kg가 권장 용량이다. 사용 초기에는 적은 용량부터 시작하여 1~2주 간격으로 서서히 증량하여 유지용량에 이르는 것이 좋다고 권하는 의견도 있고 처음부터 적절한 용량을 시작하는 것이 바람직하다는 전문가도 있다. 어느 경우라 할지라도 정기적으로 말초혈액검사를 반복하여 심각한 부작용을 피하도록 노력하여야 한다. 한편 6-MP/AZA를 사용할 때 부작용에 의한 중단과 더불어 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용하지 않는 경우가 가장 흔한 치료 실패의 원인이므로 효능을 극대화하기 위해서는 개개의 환자에게 적절한 용량을 찾아내는 것이 중요하다. 말초혈액 백혈구 또는 중성구의 수가 치료반응을 예견하는 인자가 된다는 자료도 있으나<sup>42,87-89</sup> 백혈구의 감소가 나타나는 시기를 예측할 수 없으며 6-MP/AZA에 대한 반응군과 실패군 사이에 백혈구수 범위의 중복이 크므로 큰 도움이 되지 않는다는 반론도 있다.<sup>49,90,91</sup> TPMT 유전자의 돌연변이에 따른 활

성도의 감소는 백혈구감소증을 포함하는 부작용의 발생과 연관되지만<sup>6,25,92-94</sup> 6-MP/AZA에 의한 골수기능 억제제가 모두 TPMT 유전형의 다형성에 기인하는 것은 아니므로<sup>95</sup> 6-MP/AZA 사용에 앞서 TPMT 유전형을 측정하는 것이 도움이 되기는 하지만 임상적 가치가 높지는 않다. 같은 맥락으로 TPMT 활성도에 따른 용량 조절도 이론적으로는 도움이 되지만<sup>96-99</sup> TPMT 활성도가 여건에 따라 변할 수 있을 뿐 아니라 측정이 어려우므로<sup>9,93,100,101</sup> 현실적인 치료의 지표가 될 수 있는지에 대해서는 회의적이다.<sup>9,94,100</sup> 적혈구 6-TGN 농도를 측정하는 방법도 6-MP/AZA의 치료 효과와 부작용을 알아보는 좋은 방법의 하나이다.<sup>91,102</sup> 즉 적혈구 6-TGN 농도가 너무 높으면 골수기능 억제 등의 부작용을 초래하고 반대로 너무 낮으면 효과를 나타내지 못하므로,<sup>21,91,103-105</sup> 6-MP/AZA를 사용하고 있는 환자에서 반응이 없을 경우 최적의 6-TGN 농도를 목표로 하는 최적 용량치료를 새로운 치료 전략임을 시사한다.<sup>98,99,105</sup> 그러나 6-MP/AZA에 대한 반응군과 실패군 사이에 6-TGN 농도 범위가 상당히 중복될 뿐만 아니라 6-TGN 농도가 치료반응의 지표가 되지 못한다는 상반된 연구결과도 있으므로<sup>49,106-109</sup> 실제 임상에서 6-TGN 측정이 이상적이기는 하지만 꼭 필요하다고 할 수는 없다.<sup>110</sup>

관해상태에 있는 염증성장질환에서 6-MP/AZA를 얼마 동안 사용하는 것이 적절한지에 대한 연구는 아직까지 없다.<sup>111</sup> 크론병에서 6-MP/AZA를 장기간 사용한 메타분석의 결과를 보면 환자의 약 2/3는 5년 후에도 관해상태를 유지한다. 뉴욕대학에서 관해상태인 크론병 환자를 추적한 자료에 의하면 6-MP를 계속 사용한 환자 84명에서 1년, 2년, 3년 및 5년 재연율은 각각 29%, 45%, 55% 및 61%인 반면 6-MP를 중단한 36명에서는 각각 36%, 71%, 85% 및 85%로 유의한 차이가 있으므로<sup>112</sup> 관해가 안정적으로 유지되는 크론병 환자에서는 6-MP/AZA를 중단하지 말고 계속 사용하는 것을 권장하는 전문가가 많다.<sup>77,112</sup> AZA를 최소한 6개월 이상 사용한 궤양성 대장염 환자에서 1년 재연율은 36%인 반면 사용하지 않은 환자에서는 59%에 이른다는 보고로 보아 궤양성 대장염에서도 관해유지 효과가 분명하나<sup>35</sup> 언제까지 유효한지에 대해서는 알려져 있지 않다. 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA를 중단한 이후 1년과 3년째의 재연율은 각각 37%와 66%로 크론병의 경우에 비하여 낮지 않다는 결과를 감안한다면<sup>112,113</sup> 크론병과 마찬가지로 궤양성 대장염에서도 유효한 경우에는 계속 사용하는 것이 바람직하다고 생각한다. 실제로 영국의 소화기내과 전문의에게 궤양성 대장염에서 6-MP/AZA 사용경험에 대하여 설문한 연구에 의하면 경험이 많을수록 충분한 용량을 더 긴 기간 동안 사용한다고 한다.<sup>114</sup>

6-MP/AZA의 효과를 극대화하고 부작용을 최소화하기 위해서는 주의 깊은 모니터링이 필수적이다. 6-MP/AZA를 사용하는 환자에서 백혈구감소증 등의 골수기능 억제는 사용기간 중 언제라도 나타날 수 있으므로 심각한 감염 등의 이차적인 문제를 피하기 위하여 정기적인 말초혈액검사가 필요하다.<sup>78,115</sup> 여러 전문가의 의견을 종합하여 저자는 AZA 처방 이전에 간기능과 말초혈액을 검사하고 사용초기 2개월 동안에는 2주 간격, 그 후 2개월은 매달 그리고 그 이후에는 2~3개월 간격으로 말초혈액을 검사하고 있다.<sup>69</sup>

## 요약 및 결론

크론병에 비하여 궤양성 대장염에서 6MP/AZA의 효능에 대한 자료는 충분하지 않지만 종합적으로 볼 때 희망적이며 부작용은 생각보다 심각하지 않으므로 사용이 점차 보편화되고 있다. 궤양성 대장염에서 스테로이드 의존 또는 저항성을 보일 경우 가능한 일찍 6-MP/AZA의 사용을 시작하고, 약제의 효과와 부작용을 면밀하게 모니터링하면서 충분한 용량을 충분한 기간 동안 사용하는 것이 권장되고 있다. 약물유전학의 발달에 따라 부작용이 발생할 가능성이 높은 환자를 미리 예견하고 미세한 용량조절이 가능한 맞춤형치료의 시대가 열리고 있다.

**색인단어:** 염증성 장질환, 궤양성 대장염, 크론병, Azathioprine, 6-Mercaptopurine

## 참고문헌

1. Lennard L. The clinical pharmacology of 6-mercaptopurine, *Eur J Clin Pharmacol* 1992;43:329-339.
2. Van Os EC, Zins BJ, Sandborn WJ, Mays DC, Tremain WJ, Mahoney DW, et al. Azathioprine pharmacokinetics after intravenous, oral, delayed release oral and rectal foam administration. *Gut* 1996;39:63-68.
3. Zimm S, Collins JM, Riccardi R, O'Neill D, Narang PK, Chabner B, Poplack DG. Variable bioavailability oral mercaptopurine. Is maintenance chemotherapy acute lymphoblastic leukemia being optimally delivered? *N Engl J Med* 1983; 308:1005-1009.
4. Elion GB. The pharmacology of azathioprine. *Ann NY Acad Sci* 1977;21:401-407.
5. Keuzenkamp-Jansen CW, DeAbreu RA, Bokkerink JP, Lambooy MA, Trijbels JM. Metabolism of intravenously administered high-dose 6-mercaptopurine with and without

- allopurinol treatment in patients with non-Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol* 1996;18:145-150.
6. Black AJ, McLeod HL, Capell HA, Powrie RH, Matowe LK, Pritchard SC, et al. Thiopurine methyltransferase genotype predicts therapy-limiting severe toxicity from azathioprine. *Ann Intern Med* 1998;129:716-718.
7. Relling MV, Hancock ML, Rivera GK, Sandlund JT, Ribeiro RC, Krynetski EY, Pui CH, Evans WE. Mercaptopurine therapy intolerance and heterozygosity at the thiopurine S-methyltransferase gene locus. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:1983-1985.
8. Weinshilboum RM, Sladek SL. Mercaptopurine pharmacogenetics: monogenic inheritance of erythrocyte thiopurine methyltransferase activity. *Am J Hum Genet* 1980;32:651-662.
9. Corominas H, Domenech M, Gonzalez D, Diaz C, Roca M, Garcia-Gonzalez MA, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2313-2317.
10. Tai HL, Krynetski EY, Yates CR, Loennechen T, Fessing MY, Krynetski NF, Evans WE. Thiopurine S-methyltransferase deficiency: two nucleotide transitions define the most prevalent mutant allele associated with loss of catalytic activity in Caucasians. *Am J Hum Genet* 1996;58:694-702.
11. Yates CR, Krynetski EY, Loennechen T, Fessing MY, Tai HL, Pui CH, et al. Molecular diagnosis of thiopurine S-methyltransferase deficiency: genetic basis for azathioprine and mercaptopurine intolerance. *Ann Intern Med* 1997;126:608-614.
12. Spire-Vayron de la Moureyre C, Debuysere H, Sabbagh N, Marez D, Vinner E, et al. Detection of known and new mutations in the thiopurine S-methyltransferase gene by single-strand conformational polymorphism analysis. *Hum Mutat* 1998;12:177-185.
13. Otterness DM, Szumlanski C, Wood TC, Weinshilboum RM. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: kindred with a terminal exon splice junction mutation that results in loss of activity. *J Clin Invest* 1998;101:1036-1044.
14. Otterness D, Szumlanski C, Lennard L, Klemetsdal B, Aarbakke J, Park-Hah JO, et al. Human thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: gene sequence polymorphisms. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:60-73.
15. Park-Hah JO, Klemetsdal B, Lysaa R, Choi KH, Aarbakke J. Thiopurine methyltransferase activity in a Korean population sample of children. *Clin Pharmacol Ther* 1996;60:68-74.
16. Jang JJ, Shin SG, Lee KH, Yim DS, Koo HH, Kim HK, et al. Erythrocyte thiopurine methyltransferase activity in a Korean population. *Br J Clin Pharmacol* 1996;42:638-641.
17. McLeod HL, Lin JS, Scott EP, Pui CH, Evans WE. Thiopurine methyltransferase activity in American white subjects and black subjects. *Clin Pharmacol Ther* 1999;55:15-20.
18. McLeod HL, Pritchard SC, Githang'a J, Indalo A, Ameyaw MM, Powrie RH, et al. Ethnic differences in thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: evidence for allele specificity in Caucasian and Kenyan individuals. *Pharmacogenetics* 1999;9: 773-776.
19. Kumagai K, Hiyama K, Ishioka S, Sato H, Yamanishi Y, McLeod HL, et al. Allotype frequency of the thiopurine methyltransferase (TPMT) gene in Japanese. *Pharmacogenetics* 2001;11:275-278.
20. Rossi AM, Bianchi M, Guarnieri C, Barale R, Pacifici GM. Genotype-phenotype correlation for thiopurine S-methyltransferase in healthy Italian subjects. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:51-54.
21. Cuffari C, Theoret Y, Latour S, Seidman EG. 6-Mercaptopurine metabolism in Crohn's disease: correlation with efficacy and toxicity. *Gut* 1996;39:401-406.
22. Lennard L, Van Loon JA, Weinshilboum RM. Pharmacogenetics of acute azathioprine toxicity: relationship to thiopurine methyltransferase genetic polymorphism. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:149-154.
23. Christie NT, Drake S, Meyn RE. 6-Thioguanine induced DNA damage as a determinant of cytotoxicity in cultured hamster ovary cells. *Cancer Res* 1986;44:3665-3671.
24. Fairchild CR, Maybaum J, Kennedy KA. Concurrent unilateral chromatid damage and DNA strand break in response to 6-thioguanine treatment. *Biochem Pharmacol* 1986;35:3533-3541.
25. Lennard L, Lilleyman JS, Van Loon J, Weinshilboum RM. Genetic variation in response to 6-mercaptopurine for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1990;336:225-229.
26. Bean RHD. Treatment of ulcerative colitis with anti-metabolites. *Br Med J* 1966;1:1081-1084.
27. Present DH, Korelitz BI, Wisch N, Glass JL, Sachar DB, Pasternack BS. Treatment of Crohn's disease with 6-mercaptopurine: a long-term, randomized, double-blind study. *N Engl J Med* 1980;302:981-987.
28. Sandborn W, Sutherland L, Pearson D, May G, Modigliani R, Prantera C. Azathioprine or 6-mercaptopurine for inducing remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2000;(2):CD000545.
29. Pearson DC, Nay GR, Fick GH, Sutherland LR. Azathioprine and 6-mercaptopurine in Crohn's disease: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1995;123:132-142.
30. Pearson DC, May GR, Fick G, Sutherland LR. Azathioprine for maintaining remission of Crohn's disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2000;(2):CD000067.
31. Jewell DP, Truelove SC. Azathioprine in ulcerative colitis: final report on a controlled therapeutic trial. *Br Med J* 1974;4:627-630.
32. Rosenberg JL, Wall AJ, Levin B, Binder HJ, Kirsner JB. A controlled trial of azathioprine in the management of chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology* 1975;69:96-99.
33. Caprilli R, Carratu R, Babbini M. A double-blind comparison of the effectiveness of azathioprine and sulfasalazine in idiopathic proctocolitis: preliminary report. *Dig Dis Sci* 1975;17:111-118.
34. Kirk AP, Lennard-Jones JE. Controlled trial of azathioprine in chronic ulcerative colitis. *Br Med J Clin Res Ed* 1982;284: 1291-1292.
35. Hawthorne AB, Logan RFA, Hawkey CJ, Foster PN, Axon ATR, Swarbrick ET, et al. Randomized controlled trial of

- azathioprine withdrawal in ulcerative colitis. *Br Med J* 1992; 305:20-22.
36. Lobo AJ, Foster PN, Burke DA, Johnston D, Axon ATR. The role of azathioprine in the management of ulcerative colitis. *Dis Colon Rectum* 1990;33:182-185.
37. Adler DJ, Korelitz BI. The therapeutic efficacy of 6-mercaptopurine in refractory ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 1990;85:717-722.
38. George J, Present DH, Pou R, Bodian C, Rubin PH. The long-term outcome of ulcerative colitis treated with 6-mercaptopurine. *Am J Gastroenterol* 1996;91:1171-1174.
39. Ardizzone S, Imbesi V, Bollani S, Bianchi-Porro G, Molteni P. Azathioprine in steroid-resistant and steroid-dependent ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 1997;25:330-333.
40. Mantzaris GJ, Archavlis E, Kourteas D, Ambariadis P, Triantafyllou G. Oral azathioprine for steroid refractory severe ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2797-2798.
41. Falasco G, Zinicola R, Forbes A. Review article: immunosuppressants in distal ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:181-187.
42. Fraser AG, Orchard TR, Jewell DP. The efficacy of azathioprine for the treatment of inflammatory bowel disease. *Gut* 2002;50: 485-489.
43. Kull E, Beau P. Compared azathioprine efficiency in ulcerative colitis and in Crohn's disease (in French). *Gastroenterol Clin Biol* 2002;26:367-371.
44. Kader HA, Mascarenhas MR, Piccoli DA, Stouffer NO, Baldassano RN. Experiences with 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in pediatric patients with severe ulcerative colitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:54-58.
45. Verhave M, Winter HS, Grand RJ. Azathioprine in the treatment of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr* 1990;117:809-814.
46. Present DH, Melzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI. 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989; 111:641-649.
47. Connell WR, Kamm MA, Titchie JK, Lennard-Jones JE. Bone marrow toxicity caused by azathioprine in inflammatory bowel disease: 27 years of experience. *Gut* 1993;34:81-85.
48. Fraser AG, Orchard T, Jewell DP. Side effects of azathioprine treatment given for inflammatory bowel disease: a 30 year audit. *Gastroenterology* 2000;118:A4201.
49. Sandborn WJ, Tremaine WJ, Wolf DC, Targan SR, Sninsky CA, Sutherland LR, et al. Lack of effect of intravenous administration on time to respond to azathioprine for steroid-treated Crohn's disease. North American Azathioprine Study Group. *Gastroenterology*. 1999;117:527-535.
50. Barabino A, Torrente F, Ventura A, Cucciara S, Castro M, Barbera C. Azathioprine in paediatric inflammatory bowel disease: an Italian multicenter survey. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1125-1130.
51. 이현주, 양석균, 명승재, 변정식, 방성조, 송혜경, 송문희, 김태훈, 이진혁, 정훈용, 홍원선, 김진호, 민영일. 크론병 환자에서 Azathioprine 치료의 부작용에 대한 보고. *대한내과학회지* 2002;63:S68.
52. 김재학, 최창환, 김태일, 김원호, 박현경, 이경률, 배상철, 김정아. 염증성장질환 환자에서 thiopurine methyltransferase 유전형검사의 임상적 유용성. *대한내과학회지* 2002;63:S67.
53. Connell WR, Kamm MA, Dickson M, Balkwill AM, Ritchie JK, Lennard-Jones LE. Long-term neoplasia risk after azathioprine treatment in inflammatory bowel disease. *Lancet* 1994;343:1249-1252.
54. Asten P, Barrett J, Symmons D. Risk of developing certain malignancies is related to duration of immunosuppressive drug exposure in patients with rheumatic diseases. *J Rheumatol* 1999; 26:1705-1714.
55. Larvol L, Soule JC, Le Tourneau A. Reversible lymphoma in the setting of azathioprine therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994;331:883-884.
56. Loftus EV, Tremaine WJ, Habermann TM, Harmsen WS, Zinmeister AR, Sandborn WJ. Risk of lymphoma in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2308-2312.
57. Palli D, Trallori G, Bagnoli S, Saieva C, Tarantino O, Ceroti M, et al. Hodgkin's disease risk is increased in patients with ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2000;119:647-653.
58. Farrell RJ, Ang Y, Kilen P, O'Brian DS, Kelleher D, Keeling PWN, et al. Increased incidence of non-Hodgkin's lymphoma in inflammatory bowel disease patients on immunosuppressive therapy but overall risk is low *Gut* 2001;47:514-519.
59. Lewis JD, Schwartz JS, Lichtenstein GR. Azathioprine for maintenance of remission in Crohn's disease: benefits outweigh the risk of lymphoma. *Gastroenterology* 2000;118:1018-1024.
60. Nielsen OH, Vainer B, Rask-Madsen J. The treatment of inflammatory bowel disease with 6-mercaptopurine or azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2001;15:1699-1708.
61. Belliveau P, Trudel J, Vasilevsky CA, Stein B, Gordon PH. Ileocolic anastomosis with reservoirs: complications and long-term results. *Can J Surg* 1999;42:345-352.
62. Meagher AP, Farouk R, Dozois RR, Kelly KA, Pemberton JH. J ileal pouch-anal anastomosis for chronic ulcerative colitis: complications and long-term outcome in 1310 patients. *Br J Surg* 1998;85:800-803.
63. Hurst RD, Finco C, Rubin M, Michelassi F. Prospective analysis of perioperative morbidity in one hundred consecutive colectomies for ulcerative colitis. *Surgery* 1995;118:748-754.
64. Mahadevan U, Loftus EV, Tremaine WJ, Pemberton JH, Harmsen WS, Schleck CD, Zinsmeister AR, Sandborn WJ. Azathioprine or 6-mercaptopurine before colectomy for ulcerative colitis is not associated with increased postoperative complications. *Inflam Bowel Dis* 2002;8:311-316.
65. Ferzoco SJ, Becker JM. Does aggressive therapy for acute ulcerative colitis result in a higher incidence of staged colectomy? *Arch Surg* 1994;129:420-423.
66. Lee CR, Seo JH, Han CH, et al. Characteristics of ulcerative colitis according to the age of onset. *Korean J Gastroenterol* 2001;37:196-202.
67. 한동수. 크론병의 기존의 치료: evidence-based medicine을 중심으로. *대한소화기학회지* 2002;40:S55-S65.

68. 한재용, 최창환, 최종원, 정인현, 이태희, 신성관, 김태일, 김원호. 크론병의 임상경과. 대한소화기학회지 2002;40:S187.
69. 김원호, 조재희, 김태일. 염증성장질환에서 azathioprine과 6-mercaptopurine 맞춤 처방. 대한소화기학회지 in press
70. 김원호. 염증성장질환의 치료 및 최근 치료경향. 제 6회 부산대학교 소화기내과 심포지움. 2003;119-126.
71. 김원호. 궤양성 대장염의 치료. 제5회 부산대학교 소화기내과 심포지움. 2002;145-157.
72. Munkholm P, Langholz E, Davidsen M, Binder V. Frequency of glucocorticoid resistance and dependency in Crohn's disease. *Gut* 1994;35:360-362.
73. 김원호. 크론병의 새로운 치료. 대한소화기학회지 2002;40: S66-S71.
74. Farmer RG, Easley KA, Rankin GB. Clinical patterns, natural history, and progression of ulcerative colitis: a long-term follow-up of 1116 patients. *Dig Dis Sci* 1993;38:1137-1146.
75. Choi CH, Jung HW, Lee JH, et al. Clinical course in ulcerative colitis: analysis of the factors affecting the clinical courses during the first year, and the changes of the clinical courses during 5 years. *Korean J Gastroenterol* 2001;38:169-176.
76. Cuffari C, Lake A. 6-Mercaptopurine in chronic ulcerative colitis: two steps forward with another step back? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:17-18.
77. Sandborn WJ. Azathioprine: state of the art in inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;225:92-99.
78. Wallace TM, Veldhuyzen van Zanten SJ. Frequency of use and standards of care for the use of azathioprine and 6-mercaptopurine in the treatment of inflammatory bowel disease: a systematic review of the literature and a survey of Canadian gastroenterologists. *Can J Gastroenterol* 2001;15:21-28.
79. Markowitz J, Grancher K, Kohn N, Daum F. Immunomodulatory therapy for pediatric inflammatory bowel disease: changing patterns of use, 1990-2000. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:928-932.
80. Boulton-Jones JR, Pritchard K, Mahmoud AA. The use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease after failure of azathioprine therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1561-1565.
81. Bowen DG, Warwick SS. Use of 6-mercaptopurine in patients with inflammatory bowel disease previously intolerant of azathioprine. *Dig Dis Sci* 2000;45:1810-1813.
82. McGovern DPB, Duley J, Dalton HR. Azathioprine intolerance in patients with IBD may be imidazole-related and is dependent of TPMT activity. *Gastroenterology* 2002;122:838-839.
83. 이현주, 양석균, 명승재, 이장교, 김태훈, 이진혁, 정훈용, 홍원선, 김진호, 민영일. 오심 및 구토의 발생으로 azathioprine 투여를 중단했던 크론병 환자에서 6-mercaptopurine의 사용. 대한소화기학회지 2002;40:S188.
84. Crawford DJ, Maddocks JL, Jones DN, Szawlowski P. Rational design of novel immunosuppressive drugs: analogues of azathioprine lacking the 6-mercaptopurine substituents retain or have enhanced immunosuppressive effects. *J Med Chem* 1996; 39:2690-2695.
85. Dubinsky MC, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, Targan SR, Vasilias EA. An open-label pilot study using thioguanine as a therapeutic alternative in Crohn's disease patients resistant to 6-mercaptopurine therapy. *Inflam Bowel Dis* 2001;7:181-189.
86. De Jong, Mulder CJJ, van Sorge AA. Why measure thiopurine methyltransferase activity? Direct administration of 6-thioguanine might be the alternative for 6-mercaptopurine or azathioprine. *Gut* 2001;49:874-875.
87. Colonna T, Korelitz BI. The role of leukopenia in the 6-mercaptopurine induced remission of refractory Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1994;89:362-366.
88. Berg PS, George J, Present DH, Bodian C, Rubin PH. 6MP: is leukopenia required to induce remission in the treatment of ulcerative colitis? *Gastroenterology* 1996;110:A863.
89. Candy S, Wright J, Gerber M, Adams G, Gerig M, Goodman R. A controlled double-blind study of azathioprine in the management of Crohn's disease. *Gut* 1995;37:674-678.
90. Campbell S, Ghosh S. Is neutropenia required for effective maintenance of remission during azathioprine therapy in inflammatory bowel disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13:1073-1076.
91. Dubinsky MC, Lamothe S, Yang HY, Targan SR, Sinnett D, Theoret Y, Seidman EG. Pharmacogenomics and metabolite measurement for 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;118:705-713.
92. Lilleyman JS, Lennard L. Mercaptopurine metabolism and risk of relapse in childhood lymphoblastic leukemia. *Lancet* 1994; 343:1188-1190.
93. Chocair PR, Duley JA, Simmonds HA, Cameron JS. The importance of thiopurine methyltransferase activity for the use of azathioprine in transplant recipients. *Transplantation* 1992;53: 1051-1056.
94. Campbell S, Kingstone K, Ghosh S. Relevance of thiopurine methyltransferase activity in inflammatory bowel disease patients maintained on low-dose azathioprine. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:389-398.
95. Colombel JF, Ferrari N, Debuysere H, Marteau P, Gendre JP, Bonaz B, et al. Genotypic analysis of thiopurine S-methyltransferase in patients with Crohn's disease and severe myelosuppression during azathioprine therapy. *Gastroenterology* 2000;118:1025-1030.
96. Evans WE, Horner M, Chu YQ, Kalwinsky D, Roberts WM. Altered mercaptopurine metabolism, toxic effects and dosage requirement in a thiopurine methyltransferase-deficient child with acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr* 1991;119:985-989.
97. Lennard L, Lewis IJ, Michelngnoli M, Lilleyman JS. Thiopurine methyltransferase deficiency in childhood lymphoblastic leukaemia: 6-mercaptopurine dosage strategies. 1997;29:252-255.
98. Dubinsky M. Maximizing thiopurine therapy in inflammatory bowel disease: the role of TPMT analysis and metabolite monitoring as predictors of safety and efficacy. *Clin Perspect Gastroenterol* 2002;Nov/Dec:343-346.
99. Dubinsky MC, Yang HY, Hassard PV, Seidman EG, Kam LY, Abreu MT, et al. 6-MP metabolite profiles provide a biochemical explanation for 6-mp resistance in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2002;122:904-

- 915.
100. Szumlanski C, Honchel R, Scott MC. Human liver thiopurine methyltransferase pharmacogenetics: biochemical properties, liver-erythrocyte correlation and presence of isozymes. *Pharmacogenetics* 1992;2:148-159.
101. Lennard L. Clinical implications of thiopurine methyltransferase: optimization of drug interactions. *Ther Drug Monit* 1998;20:527-531.
102. Innocenti F, Danesi R, Favre C, Nardi M, Menconi MC, Di Paolo A, et al. Variable correlation between 6-mercaptopurine metabolites in erythrocytes and hematological toxicity: implications for drug monitoring in children with acute lymphoblastic leukemia. *Ther Drug Monit* 2000;22:375-382.
103. Achkar JP, Stevens T, Brzezinski A, Seidner D, Lashner B. 6-Thioguanine levels versus white blood counts in guiding 6-mercaptopurine and azathioprine therapy. *Am J Gastroenterol* 2000;95:2491.
104. Cuffari C, Hunt S, Bayless TM. Enhanced bioavailability of azathioprine compared to 6-mercaptopurine therapy in inflammatory bowel disease: correlation with treatment efficacy. *Aliment Pharmacol Ther* 2000;14:1009-1014.
105. Cuffari C, Hunt S, Bayless T. Utilization of erythrocyte 6-thioguanine metabolite levels to optimize azathioprine therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001;48:642-646.
106. Gupta P, Gokhale R, Kirsher B. 6-Mercaptopurine (6MP) metabolite levels in children with IBD: lack of correlation of 6-thioguanine (6TG) levels with clinical response. *Gastroenterology* 2001;118:A4202.
107. Belaiche J, Desager JP, Horsmans Y, Louis E. Therapeutic drug monitoring of azathioprine and 6-mercaptopurine metabolite in Crohn disease. *Scand J Gastroenterol* 2001;36:71-76.
108. Lowry PW, Franklin CL, Weaver AL, Pike MG, Mays DC, Tremaine WJ, Lipsky JJ, Sandborn WJ. Cross-sectional study of IBD patients taking azathioprine (AZA) or 6-mercaptopurine (6-MP): lack of correlation between disease activity and 6-thioguanine nucleotide (6-TGN) levels with clinical response. *Gastroenterology* 2000;118:A788.
109. Kader HA, Wenner WJ Jr, Telega GW, Maller ES, Baldassano RN. Normal thiopurine methyltransferase levels do not eliminate 6-mercaptopurine or azathioprine toxicity in children with inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:409-413.
110. Sandborn WJ. Rational dosing of azathioprine and 6-mercaptopurine. *Gut* 2001;48:591-592.
111. Modigliani R. Immunosuppressors for inflammatory bowel disease: how long is long enough? *Inflamm Bowel Dis* 2000;6:251-257.
112. Kim PS, Zlatanic J, Korelitz BI, Gleim GW. Optimum duration of treatment with 6-mercaptopurine for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94:3254-3257.
113. Bouhnik Y, Lemann M, Mary J-Y, Scemama G, Tai R, Matuchansky C, et al. Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet* 1996;347:215-219.
114. Stack WA, Williams D, Stevenson M, Logan RF. Immunosuppressive therapy for ulcerative colitis: results of a nation-wide survey among consultant physician members of the British Society of Gastroenterology. *Aliment Pharmacol Ther* 1999;13:569-575.
115. Cunliffe RN, Scott BB. Monitoring for drug side-effects in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:647-662.